

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 21 February 2001 (21.02.01)	
International application No. PCT/EP00/05829	Applicant's or agent's file reference LEA33693-WO
International filing date (day/month/year) 23 June 2000 (23.06.00)	Priority date (day/month/year) 05 July 1999 (05.07.99)
Applicant LANGER, Reinhard et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

27 December 2000 (27.12.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer F. Baechler Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA33693-WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 05829	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/07/1999
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

wie vom Anmelder vorgeschlagen

keine der Abb.

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

THIS PAGE BLANK (USPS)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05829

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12P7/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 04333 A (NOVONORDISK AS) 4. April 1991 (1991-04-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 11 – Zeile 13 ---	1-12
Y	DE 22 40 605 A (COLGATE PALMOLIVE CO) 8. März 1973 (1973-03-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 5 – Zeile 12; Ansprüche 2,4 ---	1-12
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31. Oktober 2000

13/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smalt, R

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05829

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BJÖRKLING F ET AL: "LIPASE CATALYZED SYNTHESIS OF PEROXYCARBOXYLIC ACIDS AND LIPASE MEDIATED OXIDATIONS" TETRAHEDRON, Bd. 48, Nr. 22, 1992, Seiten 4587-4592, XP002151566 ISSN: 0040-4020 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	DE 197 38 442 A (KLAAS;BUERGERLICHER NAME RUESCH MARK ; WARWEL SIEGFRIED PROF DR (D) 4. März 1999 (1999-03-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	EP 0 448 333 A (UBE INDUSTRIES) 25. September 1991 (1991-09-25) das ganze Dokument ---	
A	US 4 424 391 A (WALRAEVENS RENE ET AL) 3. Januar 1984 (1984-01-03) das ganze Dokument ---	
A	WO 99 14190 A (DAICEL CHEM ; TAKEMOTO ETSUO (JP); MATSUDA HIROKAZU (JP)) 25. März 1999 (1999-03-25) das ganze Dokument & EP 0 974 581 A (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES) 26. Januar 2000 (2000-01-26) das ganze Dokument ---	
A	EP 0 268 456 A (CLOROX CO) 25. Mai 1988 (1988-05-25) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	EP 0 530 949 A (CLOROX CO) 10. März 1993 (1993-03-10) das ganze Dokument ---	
A	US 4 492 701 A (ESANU ANDRE) 8. Januar 1985 (1985-01-08) Spalte 1, Zeile 24 - Zeile 30 -----	8,9

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05829

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9104333 A	04-04-1991	AT 98696 T AU 639494 B AU 6407490 A CA 2066746 A DE 69005309 D DE 69005309 T EP 0491782 A ES 2049045 T JP 5500605 T US 5541092 A		15-01-1994 29-07-1993 18-04-1991 13-03-1991 27-01-1994 05-05-1994 01-07-1992 01-04-1994 12-02-1993 30-07-1996
DE 2240605 A	08-03-1973	FR 2150242 A AU 4586172 A BE 787883 A CA 990230 A CH 576516 A ES 406080 A GB 1401312 A NL 7211523 A ZA 7205417 A ZM 13172 A		06-04-1973 28-02-1974 18-12-1972 01-06-1976 15-06-1976 16-01-1976 16-07-1975 27-02-1973 27-03-1974 22-04-1974
DE 19738442 A	04-03-1999	NONE		
EP 0448333 A	25-09-1991	AT 114303 T CA 2038487 A DE 69105226 D DE 69105226 T JP 2533980 B JP 4217952 A US 5206425 A		15-12-1994 21-09-1991 05-01-1995 20-07-1995 11-09-1996 07-08-1992 27-04-1993
US 4424391 A	03-01-1984	FR 2456096 A AT 5652 T DE 3065935 D EP 0019322 A JP 56018973 A		05-12-1980 15-01-1984 26-01-1984 26-11-1980 23-02-1981
WO 9914190 A	25-03-1999	EP 0974581 A		26-01-2000
EP 0268456 A	25-05-1988	US 5030240 A AT 71653 T AU 599436 B AU 8134087 A DE 3776089 A ES 2030075 T GR 3004391 T JP 63148988 A MX 166926 B TR 23330 A US 5108457 A		09-07-1991 15-02-1992 19-07-1990 26-05-1988 27-02-1992 16-10-1992 31-03-1993 21-06-1988 15-02-1993 08-11-1989 28-04-1992
EP 0530949 A	10-03-1993	US 5431843 A AT 127546 T AU 662004 B AU 2107292 A CA 2070759 A DE 69204606 D		11-07-1995 15-09-1995 17-08-1995 11-03-1993 05-03-1993 12-10-1995

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05829

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0530949 A		DE 69204606 T		01-02-1996
		ES 2078660 T		16-12-1995
		JP 5239494 A		17-09-1993
		US 5486212 A		23-01-1996
US 4492701 A	08-01-1985	AR 230439 A		30-04-1984
		AT 383119 B		25-05-1987
		AT 382482 A		15-10-1986
		AU 554162 B		07-08-1986
		AU 8939982 A		21-04-1983
		BE 894517 A		17-01-1983
		CA 1198434 A		24-12-1985
		CH 654834 A		14-03-1986
		DE 3238305 A		28-04-1983
		DK 458082 A,B,		17-04-1983
		EG 16015 A		30-12-1986
		ES 516534 D		01-12-1983
		ES 8401478 A		01-03-1984
		FI 823445 A,B,		17-04-1983
		FR 2514764 A		22-04-1983
		FR 2514645 A		22-04-1983
		GB 2107708 A,B		05-05-1983
		GR 77344 A		11-09-1984
		HK 22585 A		29-03-1985
		HU 189185 B		30-06-1986
		IE 54028 B		24-05-1989
		IL 66894 A		31-12-1985
		IN 158958 A		28-02-1987
		IT 1152718 B		07-01-1987
		JP 1383851 C		09-06-1987
		JP 58131971 A		06-08-1983
		JP 61048831 B		25-10-1986
		KR 8601468 B		26-09-1986
		LU 84403 A		13-06-1983
		MX 7057 E		08-04-1987
		MY 12486 A		31-12-1986
		NL 8203991 A		16-05-1983
		NO 823440 A,B,		18-04-1983
		NZ 202102 A		09-11-1984
		OA 7230 A		30-04-1984
		PL 238643 A		20-06-1983
		PT 75663 A,B		01-11-1982
		SE 461276 B		29-01-1990
		SE 8205837 A		14-10-1982
		SG 91584 G		14-06-1985
		ZA 8207137 A		31-08-1983

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 15 OCT 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA33693-WO WIM	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05829	Internationales Anmeldedatum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 23/06/2000	Prioritätsdatum (<i>Tag/Monat/Tag</i>) 05/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12P7/40		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Berichts
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 27/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Lopez Garcia, F Tel. Nr. +49 89 2399 2171



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05829

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-20 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-12 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05829

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- die Ansprüche eingeschränkt.
 - zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- erfüllt ist
 - aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- alle Teile.
 - die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-12
Nein: Ansprüche

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05829

Erfinderische Tätigkeit (ET) Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-12

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-12

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Die verschiedenen Erfindungen sind:

Erfindung (a): Ansprüche 1-12 (teilweise), insofern sie den Fall (a) betreffen.

Erfindung (b): Ansprüche 1-12 (teilweise), insofern sie den Fall (b) betreffen.

Erfindung (c): Ansprüche 1-12 (teilweise), insofern sie den Fall (c) betreffen.

Die Verfahren a-c des unabhängigen Anspruchs 1 sind bereits nicht erfinderisch (siehe die Gründe für diesen Einwand). Die erforderliche Einheitlichkeit der Erfindung (Regel 13.1 PCT) ist damit insofern nicht mehr gegeben, als zwischen die Verfahren a-c kein technischer Zusammenhang im Sinne der Regel 13.2 PCT besteht, der in einem oder mehreren gleichen oder entsprechenden besonderen technischen Merkmalen zum Ausdruck kommt.

Die Wasserabtrennung ist nicht erfinderisch (siehe oben). Es ist bekannt, dass die Wasserabtrennung im Gleichgewicht die Ausbeute und die Umsatz erhöhen kann. Es schient, dass dieses Merkmal kein technischer Zusammenhang im Sinne der Regel 13.2 PCT ist.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 91 04333 A in der Anmeldung erwähnt
- D2: DE 22 40 605 A in der Anmeldung erwähnt
- D3: DE 197 38 442 A in der Anmeldung erwähnt
- D4: EP-A-0 448 333
- D5: US-A-4 424 391
- D6: WO 99 14190 A & EP 0 974 581 A
- D7: EP-A-0 268 456 in der Anmeldung erwähnt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D8: EP-A-0 530 949

D9: US-A-4 492 701

D10: BJÖRKLING ET AL TETRAHEDRON, Bd. 48, Nr. 22, 1992, Seiten 4587-4592, in der Anmeldung erwähnt.

D11: KLAAS & WARWEL JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS A (1997), Bd. 117, S. 311-319, von der Prüfungsabteilung erwähnt, hier beigelegt.

D12: KLAAS & WARWEL PROC. WORLD CONGR. INT. SOC. FAT. RES. (1996), 21, 3, 469-471 in der Anmeldung erwähnt.

2. Die Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren (RC(O)OOH), die in situ in Gegenwart von Enzymen durch Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit:

Fall (a) Carbonsäureestern ($\text{RC(O)OR}'$) oder

Fall (b) Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren (RC(O)OH) und Alkohole (ROH) oder

Fall (c) Carbonsäureestern und Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole

erzeugt werden und bei der Umsetzung wird Wasser entfernt.

- 3.1. Die Verwendung von Peroxycarbonsäuren in Oxidationsreaktionen ist bekannt (D1, S. 7, Z. 20-24; D2, S. 3, Z. 15-21; D3, S. 2, Z. 9-44; D4, S. 2, Z. 4-6; D5, Abstrakt; D6, Abstrakt, D7, S. 2, Z. 7; D8, S. 3, Z. 3-4; D10, S. 4578, Z. 9-10, D11, S. 314, Tabelle 1, S. 315, Tabelle 3, S. 317, Punkt 3.3; D12, S. 470, Tabelle 119.3, S. 471, Tabelle 119.4).

- 3.2. Enzymatisch Verfahren sind bekannt aus:

D1 beschreibt ein Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen unter Einsatz von Peroxycarbonsäuren, die in situ aus Carbonsäuren mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Enzym-Katalysatoren hergestellt werden (Carbonsäuren + H_2O_2 + Enzyme + Wasser Abtrennung, ohne Alkohol; siehe S. 7, Z. 11-13, 20-24). Die Verfahren gemäß D1 unterscheiden sich vom Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch, dass Carbonsäureester und Alkohole nicht verwendet werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Die Bleichmittel aus D2, die in situ als Oxydationsmittel erzeugt werden, erhalten einen Sauerstoff (Wasserperoxid), einen Acylalkylester und ein Enzym (Hydrolase) (Carbonsäureester + H₂O₂ + Enzym + ohne Wasser Abtrennung, ohne Alkohol). Die Verfahren gemäß D2 benutzen nicht Alkohole und entfernen nicht das Wasser (D2, S. 3, Z. 22- S. 5 Z. 18).

D3 offernbart Perkohlensäuerhalbester (ROC(O)OOH), die in situ in den Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen in Gegenwart von Lipasen durch Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit Kohlensäureestern (ROC(O)OR') erzeugt werden (siehe Beispiele 2-7). Carbonsäureester und Alkohole werden nicht benutzt und das Wasser wird nicht abgetrennt.

In D7 ist das Substrat Acylglycerol (Acylglycerol + Enzym + H₂O₂, ohne Alkohol, ohne Wasser Abtrennung). Das Verfahren von D7 unterscheidet sich vom Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch, dass das Substrat Acylglycerol ist, Alkohole nicht verwendet werden und das Wasser nicht abgetrennt wird.

D8 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Persäuren, die als Oxydationsmittel benutzt werden können, in Gegenwart von Enzymen durch Umsetzung von Carbonsäureester und Wasserstoffperoxid erzeugt werden (S. 5, Z. 53 - S. 7, Z. 29). Das Wasser wird nicht abgetrennt. Alkohole und Carbonsäuren werden nicht verwendet.

D10 beschreibt Verfahren zur Oxidation von Alkene, Sulfide und Ketone mit Percarboxysäuren (RC(O)OOH), die in situ in Gegenwart von Carbonsäuren und Wasserstoffperoxid erzeugt werden (D10, S. 4588; Schema 2 und Beispiele). Carbonsäureester und Alkohole werden nicht benutzt und das Wasser wird nicht abgetrennt.

D11 beschreibt Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren, die in situ in Gegenwart von Enzymen durch Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit Carbonsäureestern (S. 315, Tabellen 2, 3 und S. 317, Punkt 3.3) oder Carbonsäuren (S. 313, Punkt 3.1 und S. 314, Tabelle 1). Das Wasser wird nicht abgetrennt und Alkohole werden nicht benutzt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D12 beschreibt Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren, die in situ in Gegenwart von Enzymen durch Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit Carbonsäureestern (Punkt 119.2.4 und Tabelle 119.4) oder Carbonsäuren (Punkt 119.2.3 und Tabelle 119.3). Das Wasser wird nicht abgetrennt und Alkohole werden nicht benutzt.

- 3.3. Chemische Verfahren, bei denen Wasser abgetrennt wird, sind auch bekannt aus D4 (S. 4, Beispiel 1 und Abstrakt), D5 (Sp. 14, Beispiel 1-3 und Abstrakt) und D6 (Abstrakt). Die Verfahren gemäß D4-D6 benutzen keine Enzyme.
- 3.3. D9 beschreibt ein chemisches Verfahren zur Oxidation von 2-Isopropylamino-pyrimidine mit m-Chlorperoxybenzosäure.
- 3.4. Daher ist der Gegenstand der Ansprüche 1-12 neu (Art. 33(2) PCT).
- 4.1. Fall (a): Der wesentliche Unterschied zwischen den anmeldungsgemäßigen Verfahren und denjenigen aus D2, D11 und D12 besteht aus der Wasserabtrennung.

Gegenüber dem Stand der Technik (D2, D11 und D12) hat sich die Anmelderin die Aufgabe gestellt, weitere Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren bereitzustellen.

Es ist bekannt für den Fachmann, dass Peroxycarbonsäuren eine größere und selektivere Oxidationskraft als Wasserstoffperoxid besitzen. Die Verwendung von Carbonsäureestern, die in situ zur enzymatischen Herstellung erzeugt werden, sind aus den Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren aus D2, D11 und D12 bekannt (D2: S. 4, Z. 5-17; D11, S. 317, Punkt 3.3; D12, S. 471, Punkt 119.2.4). D1 beschreibt, dass das Wasser abgetrennt werden kann (D1, S. 7, Z. 11-13). Außerdem weiß der Fachmann, dass die Wasserabtrennung im Gleichgewicht die Ausbeute und den Umsatz erhöhen kann. Daher scheint es für den Fachmann naheliegend zu sein in die Verfahren von D2, D11 und D12, die Wasser abzutrennen.

Alkene und Schwefel-Verbindungen (D1, S. 7, Z. 27 und Beispiele; D2, Beispiele

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1-3; D11, S. 313, Punkt 2.3; D12, S. 471, Punkt 119.2.4) sind Beispiele von organischen Verbindungen, die oxidiert werden können.

Daher ist der Gegenstand der Ansprüche 1-12 nicht erfinderisch gegenüber D2, D11 und D12 (Art. 33(3) PCT).

- 4.2. Fall (b): Der wesentliche Unterschied zwischen den anmeldungsgemäßen Verfahren und denjenigen aus D1, D10, D11 und D12 besteht aus der Wasserabtrennung und die Gegenwart von Alkohole.

Gegenüber dem Stand der Technik (D1, D10, D11 und D12) hat sich die Anmelderin die Aufgabe gestellte, weitere Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren bereitzustellen.

Da der Alkohol unnötig ist, um das Produkt der Reaktion zu erreichen und da kein überraschender Effekt ersichtlich ist, wird der Fall (b) gegenüber dem Inhalt von D1, D10, D11 und D12 als nicht erfinderisch angesehen (siehe auch 5.1) (Art. 33(3) PCT).

Alkene, Ketone und Schwefel-Verbindungen (D10, S. 4591, Beispiele) und Stickstoff- Verbindungen (D9, Abstrakt) sind Beispiele von organischen Verbindungen, die oxidiert werden können.

Daher ist der Gegenstand der Ansprüche 1-12 nicht erfinderisch gegenüber D1, D10 und D11 allein oder Kombiniert mit D9.

- 4.3. Fall (c): Der wesentliche Unterschied zwischen den anmeldungsgemäßen Verfahren und denjenigen aus D1 und D2 besteht aus die Wasserabtrennung und die Gegenwart von Alkohole.

Gegenüber dem Stand der Technik (D1 und D2) hat sich die Anmelderin die Aufgabe gestellte, weitere Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren bereitzustellen.

Die Verwendung von Carbonsäuren (D1) oder Carbonsäureestern (D2), die in

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verfahren zur in situ Herstellung von Peroxycarbonsäuren benutzt werden, ist bekannt. Daher wird eine Mischung von Carbonsäuren und Carbonsäureestern in Gegenwart von Alkoholen nicht als erfinderisch angesehen.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-12 ist daher nicht erfinderisch gegenüber D1 und D2.

4.4 Angesichts der Tatsache, dass kein überraschender Effekt ersichtlich ist, kann eine Verwendung von Carbonsäurenestern, oder Mischungen von Carbonsäuren mit Alkoholen oder Mischungen von Carbonsäureestern, Carbonsäuren und Alkoholen per se nicht als erfinderisch angesehen werden.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

1. Es scheint, dass das Produkt der Reaktion des Carbonsäureesters mit dem Wasserstoffperoxid (Fall a) Peroxycarbonsäureester und nicht Peroxycarbonsäuren sind. Dieses sollte erklärt werden (Art. 6 PCT).
2. Der Begriff "teilweise" (Anspruch 1) hat keine allgemein anerkannte Bedeutung und gibt dem Leser keine Auskunft über die Mindestmenge des abgetrennten Wassers (Artikel 6 PCT).
3. Da die Enzyme-Substrat-Reaktion (Substratspezifität) sehr spezifisch ist, sollten die Enzyme von Ansprüche 1 angegeben werden (Art. 6 PCT).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

8

Applicant's or agent's file reference LEA33693-WO WIM	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/05829	International filing date (day/month/year) 23 June 2000 (23.06.00)	Priority date (day/month/year) 05 July 1999 (05.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12P 7/40		
Applicant	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 December 2000 (27.12.00)	Date of completion of this report 11 October 2001 (11.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages _____ 1-20, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____ 1-12, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05829

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 00/05829**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

The separate inventions are:

Invention (a): Claims 1-12 (in part), insofar as they pertain to Case (a).

Invention (b): Claims 1-12 (in part), insofar as they pertain to Case (b).

Invention (c): Claims 1-12 (in part), insofar as they pertain to Case (c).

Methods (a)-(c) of independent Claim 1 already lack an inventive step (see reasons for this objection).

Therefore the requisite unity of invention (PCT Rule 13.1) is no longer established, since there is no technical relationship pursuant to PCT Rule 13.2 among methods (a)-(c) involving one or more of the same or corresponding special technical features.

The removal of water is not inventive (see above). It is known that removing water can increase the yield and conversion in equilibrium. It appears that this feature has no technical relationship pursuant to PCT Rule 13.2.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05829

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following documents:

- D1: WO-A-91/04333, mentioned in the application
D2: DE-A-22 40 605, mentioned in the application
D3: DE-A-197 38 442, mentioned in the application
D4: EP-A-0 448 333
D5: US-A-4 424 391
D6: WO-A-99/14190 & EP-A-0 974 581
D7: EP-A-0 268 456, mentioned in the application
D8: EP-A-0 530 949
D9: US-A-4 492 701
D10: BJÖRKLING ET AL TETRAHEDRON, Vol. 48, No. 22, 1992, pages 4587-4592, mentioned in the application
D11: KLAAS & WARWEL JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS A (1997), Vol. 117, pages 311-319, mentioned by the examination section, attached hereto.
D12: KLAAS & WARWEL PROC. WORLD CONGR. INT. SOC. FAT. RES. (1996), 21, 3, 469-471, mentioned in the application.

2. The application pertains to a method for oxidizing organic compounds using peroxycarboxylic acids

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(RC(O)OOH) produced *in situ* in the presence of enzymes by converting hydrogen peroxide using:

Case (a) carboxylic acid esters (RC(O)OR') or

Case (b) mixtures of the corresponding carboxylic acids (RC(O)OH) and alcohols (ROH) or

Case (c) carboxylic acid esters and mixtures of the corresponding carboxylic acids and alcohols, and water is removed during the conversion.

- 3.1. The use of peroxy carboxylic acids in oxidation reactions is known (D1, page 7, lines 20-24; D2, page 3, lines 15-21; D3, page 2, lines 9-44; D4, page 2, lines 4-6; D5, abstract; D6, abstract; D7, page 2, line 7; D8, page 3, lines 3-4; D10, page 4578, lines 9-10; D11, page 314, Table 1, page 315, Table 3, page 317, point 3.3; D12, page 470, Table 119.3, page 471, Table 119.4).
- 3.2. Enzymatic methods are known from the following documents:

D1 describes a method for oxidizing organic compounds using peroxy carboxylic acids produced *in situ* from carboxylic acids using hydrogen peroxide in the presence of enzyme catalysts (carboxylic acids + H₂O₂ + enzymes + removal of water, without alcohol; see page 7, lines 11-13 and 20-24). The methods according to D1 differ from the subject of Claim 1 in that carboxylic acid esters and alcohols are not used.

The bleaching agents from D2, which are produced *in situ* as oxidizing agents, contain an oxygen (hydrogen peroxide), an acyl alkyl ester and an enzyme (hydrolase) (carboxylic acid ester + H₂O₂ +

THIS PAGE BLANK (USPTO)

enzyme, without removal of water, without alcohol). The methods according to D2 do not use alcohols and do not remove the water (D2, page 3, line 22 to page 5, line 18).

D3 discloses percarbonic acid half esters (ROC(O)OOH) produced *in situ* in the methods for oxidizing organic compounds in the presence of lipases by converting hydrogen peroxide using carbonic acid diesters ($\text{ROC(O)OR}'$) (see Examples 2-7). Carboxylic acid esters and alcohols are not used and the water is not removed.

In D7, the substrate is acyl glycerol (acyl glycerol + enzyme + H_2O_2 , without alcohol, without removal of water). The method of D7 differs from the subject of Claim 1 in that the substrate is acyl glycerol, alcohols are not used, and water is not removed.

D8 describes a method for producing peracids, which can be used as oxidizing agents, in the presence of enzymes by converting carboxylic acid ester and hydrogen peroxide (page 5, line 53 to page 7, line 29). The water is not removed. Neither alcohols nor carboxylic acids are used.

D10 describes methods for oxidizing alkenes, sulfides and ketones using percarboxylic acids (RC(O)OOH) produced *in situ* in the presence of carboxylic acids and hydrogen peroxide (D10, page 4588; Figure 2 and examples). Carboxylic acid esters and alcohols are not used, and the water is not removed.

D11 describes methods for oxidizing organic

THIS PAGE BLANK (USPTO)

compounds using peroxycarboxylic acids produced *in situ* in the presence of enzymes by converting hydrogen peroxide using carboxylic acid esters (page 315, Tables 2 and 3, and page 317, point 3.3) or carboxylic acids (page 313, point 3.1 and page 314, Table 1). The water is not removed and alcohols are not used.

D12 describes methods for oxidizing organic compounds using peroxycarboxylic acids produced *in situ* in the presence of enzymes by converting hydrogen peroxide using carboxylic acid esters (point 119.2.4 and Table 119.4) or carboxylic acids (point 119.2.3 and Table 119.3). The water is not removed and alcohols are not used.

- 3.3. Chemical methods in which water is removed are also known from D4 (page 4, Example 1 and abstract), D5 (column 14, Examples 1-3 and abstract) and D6 (abstract). The methods according to D4-D6 do not use enzymes.
- 3.4. D9 describes a chemical method for oxidizing 2-isopropyl amino pyrimidine using m-chloro peroxybenzoic acid.
- 3.5. Therefore the subject matter of Claims 1-12 is novel (PCT Article 33(2)).
- 4.1. Case (a): The essential difference between the claimed method and those of D2, D11 and D12 consists in the removal of water.

In light of the prior art (D2, D11 and D12), the applicant has elected to address the problem of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

providing further methods for oxidizing organic compounds using peroxy carboxylic acids.

It is known to a person skilled in the art that peroxy carboxylic acids have greater and more selective oxidation power than hydrogen peroxide. The use of carboxylic acid esters produced *in situ* for enzymatic production is known from the methods for oxidizing organic compounds using peroxy carboxylic acids from D2, D11 and D12 (D2: page 4, lines 5-17; D11, page 317, point 3.3; D12, page 471, point 119.2.4). D1 describes that the water can be removed (D1, page 7, lines 11-13). Furthermore, the person skilled in the art knows that the removal of water can increase the yield and conversion in equilibrium. Therefore it appears obvious to remove water in the methods of D2, D11 and D12.

Alkene and sulfur compounds (D1, page 7, line 27 and examples; D2, Examples 1-3; D11, page 313, point 2.3; D12, page 471, point 119.2.4) are examples of organic compounds that can be oxidized.

Therefore the subject matter of Claims 1-12 lacks an inventive step with respect to D2, D11 and D12 (PCT Article 33(3)).

4.2. Case (b): The essential difference between the claimed method and those of D1, D10, D11 and D12 consists in the removal of water and in the presence of alcohols.

In light of the prior art (D1, D10, D11 and D12), the applicant has elected to address the problem of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

providing further methods for oxidizing organic compounds using peroxycarboxylic acids.

Since the alcohol is unnecessary in order to obtain the reaction product, and since no surprising effect is apparent, case (b) is regarded as lacking an inventive step with respect to the subject matter of D1, D10, D11 and D12 (see also 5.1) (PCT Article 33(3)).

Alkenes, ketones, and sulfur compounds (D10, page 4591, examples) and nitrogen compounds (D9, abstract) are examples of organic compounds that can be oxidized.

Therefore the subject matter of Claims 1-12 lacks an inventive step with respect to D1, D10 and D11, alone or combined with D9.

- 4.3. Case (c): The essential difference between the claimed method and those of D1 and D2 consists in the removal of water and the presence of alcohols.

In light of the prior art (D1 and D2), the applicant has elected to address the problem of providing further methods for oxidizing organic compounds using peroxycarboxylic acids.

The use of carboxylic acids (D1) or carboxylic acid esters (D2) that are used in methods for *in situ* production of peroxycarboxylic acids is known. Therefore a mixture of carboxylic acids and carboxylic acid esters in the presence of alcohols is not regarded as inventive.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Consequently, the subject matter of Claims 1-12 lacks an inventive step with respect to D1 and D2.

- 4.4 In light of the fact that no surprising effect is apparent, the use of carboxylic acid esters, mixtures of carboxylic acids with alcohols, or mixtures of carboxylic acid esters, carboxylic acids and alcohols cannot, *per se*, be regarded as inventive.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. It appears that the products of the reaction of the carboxylic acid ester with the hydrogen peroxide (Case (a)) are peroxycarboxylic acid esters rather than peroxycarboxylic acids. This should be clarified (PCT Article 6).
2. The phrase "partially" (Claim 1) has no generally recognized meaning and provides the reader with no information regarding the minimum quantity of water removed (PCT Article 6).
3. Since the enzyme-substrate reaction (substrate specificity) is very specific, the enzymes of Claim 1 should be indicated (PCT Article 6).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2001 (11.01.2001)**

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 01/02596 A1, not. SK

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :	C12P 7/40	(81) Bestimmungsstaaten (<i>national</i>): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP00/05829	
(22) Internationales Anmeldedatum:	23. Juni 2000 (23.06.2000)	
(25) Einreichungssprache:	Deutsch	
(26) Veröffentlichungssprache:	Deutsch	
(30) Angaben zur Priorität:		
199 30 960.4	5. Juli 1999 (05.07.1999)	DE
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US</i>): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).		
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): LANGER, Reinhard [DE/DE]; Hülserheide 47a, D-47918 Tönisvorst (DE). KLAUSENER, Alexander [DE/DE]; Schiffgesweg 18, D-50259 Pulheim (DE). RODEFELD, Lars [DE/DE]; Hämmerweg 35, D-51375 Leverkusen (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		
Veröffentlicht:		
— Mit internationalem Recherchenbericht.		
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.		
<i>Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.</i>		

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
 - Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

LeA 33693

(54) Title: METHOD FOR OXIDATING ORGANIC COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR OXIDATION VON ORGANISCHEN VERBINDUNGEN

A1

(57) **Abstract:** The novel method enables oxidation of organic compounds with peroxycarboxylic acids which are produced in situ in the presence of enzymes by reacting hydrogen peroxide with saturated aliphatic carboxylic acid esters and/or mixtures of corresponding carboxylic acids and alcohol, whereby short-chained carboxylic acids and long-chained alcohol are used and the water which is produced and/or added during the reaction is fully or partially removed.

(57) Zusammenfassung: Das neue Verfahren ermöglicht die Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren, die *in situ* in Gegenwart von Enzymen durch Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit gesättigten aliphatischen Carbonsäureestern und/oder Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole erzeugt werden, wobei kurzkettige Carbonsäuren und längerkettige Alkohole eingesetzt werden und das bei der Umsetzung entstehende und/oder zugeführte Wasser ganz oder teilweise entfernt wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren, die in situ mit Wasserstoffperoxid aus gesättigten aliphatischen Carbonsäureestern und/oder Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole in Gegenwart von Enzymen als Katalysatoren erzeugt werden.

Die Oxidation von organischen Verbindungen unter Einsatz von Peroxycarbonsäuren, die in situ aus Carbonsäuren mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Enzym-Katalysatoren hergestellt werden, ist prinzipiell bekannt. Beispiele für Reaktionen, bei denen Peroxycarbonsäuren als Oxidationsmittel verwendet werden, sind:

- die Epoxidation von Olefinen
- die Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen zu Estern
- die Oxidation von Aminen zu Aminoxiden, Nitroso- und Nitroverbindungen
- die Oxidation aliphatischer Aldehyde zu Carbonsäuren
- die Oxidation aromatischer Aldehyde zu Phenolen

Für die Verwendung von Peroxycarbonsäuren in solchen Oxidationsreaktionen spricht, daß sie eine deutlich größere und selektivere Oxidationskraft als Wasserstoffperoxid selber besitzen. Obgleich einige Peroxycarbonsäuren nützliche und kommerziell verfügbare Reagenzien sind, ist ihre Verwendung wegen ihrer relativ hohen Kosten und der Risiken (insbesondere der Explosionsgefahr), die die Handhabung der Reagenzien insbesondere im produktionstechnischen Maßstab mit sich bringt, beschränkt. Durch den Einsatz von Enzymen zur Herstellung der Peroxycarbonsäuren können deutlich milder Reaktionsbedingungen gewählt werden. Hierdurch werden vor allem die Risiken verringert, die im Umgang mit den Peroxycarbonsäuren bestehen. Zum anderen wird es möglich, auch thermisch empfindlichere Carbonsäuren zu den entsprechenden Peroxycarbonsäuren umzusetzen.

So wird in Tetrahedron 48 (1992), 4587-92 die Lipase-katalysierte Herstellung von langkettigen C₆-C₁₆-Peroxycarbonsäuren durch Umsetzung der entsprechenden Carbonsäuren mit Wasserstoffperoxid beschrieben, und die in situ Verwendung dieser Peroxycarbonsäuren zur Oxidation von Alkenen bzw. Sulfiden. Diese in-situ Herstellung der Peroxycarbonsäuren sowie die Oxidation der Alkene bzw. Sulfide erfolgt dabei entweder in einem 2-Phasen-System aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser oder aber nur in Gegenwart von Wasser ohne weiteres Lösungsmittel.

10

WO-A-91/04333 beschreibt ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Peroxycarbonsäuren durch Umsetzung der entsprechenden Carbonsäuren mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Enzymen als Katalysatoren. Das Verfahren ermöglicht die Herstellung von Peroxycarbonsäuren RCOOOH, wobei R ein organischer Rest ist, insbesondere ein linearer oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest, ein Arylrest oder ein Alkylarylrest, die jeweils gegebenenfalls durch unterschiedlichste Gruppen und Reste substituiert sein können. Der Rest R kann z.B. für einen C₁-C₃₀-Alkylrest stehen. Der eindeutige Schwerpunkt der WO-A-91/04333 liegt dabei auf den in den Beispielen hergestellten längerkettigen Peroxycarbonsäuren mit C₆-C₁₈-Alkylresten. Als Enzyme werden bevorzugt Hydrolasen wie Proteasen oder Lipasen eingesetzt. Die Herstellung der Peroxycarbonsäuren kann in der Lösung der zugrundeliegenden Carbonsäure selber oder aber in einem Lösungsmittel vorgenommen. Als Lösungsmittel werden explizit Wasser, wäßrige Pufferlösungen oder aber organische Lösungsmittel, z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan, Heptan, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Hexachlorethan, Acetonitril, DMF, Dioxan oder THF genannt.

WO-A-91/04333 beschreibt ferner die Oxidation organischer Verbindungen unter Einsatz der in-situ hergestellten Peroxycarbonsäuren. Experimentell beschrieben wird die Oxidation von Alkenen zu Oxiranen, von Ketonen zu Estern und von Sulfiden zu Sulfoxiden in Gegenwart von Wasserstoffperoxid und Enzymen sowie

den längerkettigen Carbonsäuren Octansäure oder Myristinsäure. Der Bedarf an Wasserstoffperoxid ist dabei mit 1,5 bis 5 mol pro mol Edukt deutlich überstöchiometrisch, und in vielen Fällen muß hochkonzentriertes 60 %iges Wasserstoffperoxid eingesetzt werden. Auch das immobilisierte Enzym wird in sehr großen Mengen 5 eingesetzt. Trotzdem werden bei langen Reaktionszeiten zwischen 4 und 24 h im allgemeinen keine vollständigen, bisweilen sogar nur geringe Umsätze bzw. Ausbeuten von ungefähr 10 bis 60 % erzielt.

WO-A-98/36058 beschreibt die kontinuierliche Entfernung von Reaktionswasser, 10 welches bei enzymatisch katalysierten Reaktionen gebildet wird, durch Druckpermeation an einer speziellen nicht-porösen Membran. Auf dieser nicht-porösen Membran ist dabei gleichzeitig auch der Enzym-Katalysator fixiert. Als derart katalysierte Reaktionen werden die Veretherung von Monosacchariden zu Polysacchariden in Gegenwart von Carbohydrasen genannt, ferner die Veresterung von 15 Carbonsäuren mit Alkoholen in Gegenwart von Lipasen und die Bildung von Amiden aus Aminosäuren in Gegenwart von Proteasen. Die beschriebenen Membransysteme sind kompliziert und werden nicht für die Herstellung von Peroxycarbonsäuren oder die Oxidation organischer Verbindungen eingesetzt.

EP-A-0 310 952 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung verdünnter wäßriger Peroxycarbonsäurelösungen zum Einsatz als Bleich- und Desinfektionsmittel. Das Verfahren umfaßt die Umsetzung von Carbonsäureestern mit Wasserstoffperoxid in 20 Gegenwart von Hydrolasen. Für das Erreichen einer vernünftigen Selektivität ist es hierbei essentiell, daß es sich bei den Hydrolasen um Proteasen handelt und gegebenenfalls in Anwesenheit von Tensiden und im Alkalischen gearbeitet wird. Als Ausgangsstoffe für die Percarbonsäuren werden Ester von Monocarbonsäuren verwendet. Als prinzipiell einsetzbar werden Ester von Monocarbonsäuren mit 1 bis 25 24 C-Atomen im Säureteil genannt, wobei die Konzentration der Carbonsäureester bevorzugt zwischen 1 und 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtlösung, liegt. Der Schwerpunkt der EP-A-0 310 952 liegt auf längerkettigen Monocarbonsäuren mit 4 30 bis 10 C-Atomen im Säureteil und auf kurzkettigen Alkoholresten mit 1 bis 4 C-Ato-

men. Besonderer Augenmerk ist auf die Herstellung von Percarbonsäuren mit 8 C-Atomen im Säureteil gerichtet, da solche Percarbonsäuren beim beabsichtigten Einsatz als Bleich- und Desinfektionsmittel besonders günstige Eigenschaften besitzen.

5

Auch aus der DE-OS-2 240 605 sind Zusammensetzungen bekannt, die beim Waschen von Textilien in wäßrigem Medium zu Haushalts- oder industriellen Zwecken als Bleichmittel eingesetzt werden. Diese Zusammensetzungen enthalten Acylalkylester mit jeweils 1 bis 10 C-Atomen im Säure- und Alkoholrest sowie eine Hydrolase. Durch Temperaturerhöhung kommt es in der Waschlauge zur Bildung der entsprechenden Persäuren, die aufgrund ihrer bleichenden Wirkung ein breites Spektrum von Flecken und Verschmutzungen entfernen. Auch in EP-A-0 268 456 und EP-A-0 253 487 werden ähnliche Bleichmittelzusammensetzungen für das Waschen von Textilien beschrieben.

10

15

Aus DE-197 38 442-A1 ist ferner die Herstellung von Perkohlensäurehalbestern der Formel ROC(O)OOH durch katalytische Perhydrolyse von Kohlensäurediestern mit Wasserstoffperoxid beschrieben. Die so erhaltenen Perkohlensäurehalbester können in situ als Oxidationsmittel eingesetzt werden.

20

25

30

Aus Proc. World Congr. Int. Soc. Fat Res., 21st (1996), 3, 469-471 ist es ebenfalls bekannt, die Oxidation von Alkenen in Gegenwart von Peroxycarbonsäuren durchzuführen, die in-situ durch Umsetzung von Carbonsäuren und Wasserstoffperoxid hergestellt werden. Eingesetzt wird ein breites Spektrum von Carbonsäuren; das besondere Augenmerk liegt dabei wiederum auf den langkettigen Carbonsäuren/Fettsäuren mit bis zu 22 C-Atomen, da diese bei der Oxidation von 1-Okten zu Ausbeuten im Bereich um 60 % führen. Der Einsatz von kurzkettigen Carbonsäuren wie Propionsäure oder Isobutyrsäure liefert dagegen nur Ausbeuten von 41 % bzw. sogar nur 25 % 1,2-Epoxyoctan. Beschrieben wird ferner der Einsatz von Estern langkettiger Carbonsäuren mit kurzkettigen Alkoholen, die in Gegenwart von Lipasen unter Einwirkung des Wasserstoffperoxids ebenfalls zu Peroxycarbonsäuren

gespalten werden und dann die Alken-Oxidation katalysieren. Diese Carbonsäure-ester führen jedoch bei der Oxidation von 1-Okten immer zu deutlich schlechteren Ausbeuten als die entsprechenden freien Carbonsäuren: So werden bei Verwendung des Methyl-, Butyl- oder Vinylesters von Dodecansäure nur Ausbeuten zwischen 13 5 und 33 % erhalten, während die freie Säure eine Ausbeute von 59 % liefert. Vor diesem Hintergrund deutlich schlechterer Ausbeuten geben die Autoren als einzigen Grund für den Einsatz von Carbonsäureestern den Vorteil an, daß niedriger konzentrierte Wasserstoffperoxid-Lösungen verwendet werden können. Nur bei Einsatz des Trifluorethylesters der Dodecansäure wird eine zur freien Dodecansäure vergleichbare gute Ausbeute von 62 % erreicht, was die Autoren aber auf den Trifluorethylrest 10 als gute Abgangsgruppe zurückführen.

Da Oxidationsreaktionen zu den grundlegenden und häufigsten Reaktionen der organischen Chemie zählen, bestand die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, ein Oxidationsverfahren bereitzustellen, welches es erlaubt, mit einfachen technischen Maßnahmen und unter milden Reaktionsbedingungen höhere Umsätze an Edukt zu erzielen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbonsäuren, die in situ in Gegenwart von Enzymen durch Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit gesättigten aliphatischen Carbonsäureestern und/oder Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole erzeugt werden, dadurch gekennzeichnet, daß die gesättigten aliphatischen Carbonsäuren geradkettig oder verzweigt sind und 1 bis 4 C-Atome aufweisen und die Alkohole die 20 Formel



besitzen, wobei

R für einen geradkettigen oder verzweigten C₃-C₁₈-Alkylrest steht, der gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste OR' substituiert ist, wobei R' unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein C₂-C₄-Acylrest bedeuten, und 30

dessen Alkylkette gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen ist, und

5 daß das bei der Umsetzung entstehende und/oder zugeführte Wasser ganz oder teilweise entfernt wird.

10 Im erfindungsgemäßen Verfahren werden zur in-situ Herstellung der Peroxycarbon-säureester gesättigte aliphatische Carbonsäureester und/oder Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole eingesetzt, wobei die Carbonsäuren 1 bis 4 C-Atome, bevorzugt 2 oder 3 C-Atome aufweisen.

15 Bei den Alkoholen der Formel ROH sind solche bevorzugt, bei denen R für einen linearen oder verzweigten C₄-C₈-Alkylrest oder einen Monohydroxy-substituierten C₃-C₆-Alkylrest, insbesondere einen ω -Hydroxy-C₃-C₆-Alkylrest steht. Geeignet sind auch solche Alkohole, bei denen R für einen C₃-C₆-Alkylrest steht, der durch ein oder zwei Hydroxy- oder O-(C₂-C₄)-Acylreste substituiert ist. Hierbei ist insbesondere ein Glycerinrest bevorzugt, bei dem 1 oder 2 OH Gruppen durch einen O-(C₂-C₄)-Acylrest verestert sind. Besonders bevorzugt werden im erfindungsgemäßen Verfahren Butylacetat als aliphatischer Carbonsäureester 20 und/oder Essigsäure-Butanol-Mischungen eingesetzt.

25 Als Enzyme können im erfindungsgemäßen Verfahren Hydrolasen wie Esterasen oder Proteasen eingesetzt werden. Bevorzugt werden Lipasen, Proteasen oder Peptidasen eingesetzt. Die Eignung eines gegebenen Enzyms zur Verwendung im vorliegenden Verfahren kann leicht getestet werden, indem ein Carbonsäureester-Substrat in Gegenwart des Enzyms Wasserstoffperoxid oder einer Wasserstoffperoxid-Vorstufe ausgesetzt wird und die Erzeugung von Peroxycarbonsäure aus der Reaktion überwacht wird. Das Enzym kann als solches eingesetzt werden, als Lösung, in lyophilisierter Form, in chemisch modifizierter Form oder aber immobilisiert auf einem Träger, um seine Stabilität und seine Aktivität gegenüber dem fraglichen 30

Substrat zu erhöhen. Bevorzugt werden durch Immobilisierung auf Trägern leicht handhabbare und stabilisierte Enzyme eingesetzt.

- 5 Lipasen, die im vorliegenden Verfahren eingesetzt werden können, können mikrobielle Lipasen sein, die z.B von Stämmen von Aspergillus, Enterobacterium, Chromobacterium, Geotrichum oder Penicillium produziert werden. Bevorzugte Lipasen zur Verwendung gemäß der Erfindung sind diejenigen, die von Spezies von Mucor, Humicola, Pseudomonas oder Candida produziert werden.
- 10 Besonders bevorzugte Lipasen sind diejenigen, die von folgenden Mikroorganismenstämmen produziert werden, die alle in der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen gemäß den Bestimmungen des Budapest Vertrages über die Internationale Anerkennung der Hinterlegung von Mikroorganismen für die Zwecke von Patentverfahren hinterlegt worden sind:
- 15 Candida antarctica, hinterlegt am 29. September 1986, mit der Nummer DSM 3855, und am 8. Dezember 1986, mit den Nummern DSM 3908 und DSM 3909.
- 20 Pseudomonas cepacia, hinterlegt am 30. Januar 1987, mit der Nummber 3959.
- 25 Humicola lanuginosa, hinterlegt am 13 August 1986 und am 4. Mai 1987 mit den Hinterlegungsnummern 3819 bzw. 4109.
- Humicola brevispora, hinterlegt am 4. Mai 1987, mit der Hinterlegungsnummer DSM 4110.
- 30 Humicola brevis var. thermoidea, hinterlegt am 4. Mai 1987, mit der Hinterlegungsnummer DSM 4111, und
- Humicola insolens, hinterlegt am 1. Oktober 1981, mit der Hinterlegungsnummer DSM 1800.

Gegenwärtig bevorzugte Lipasen sind diejenigen, die von Candida antarctica, DSM 3855, DSM 3908 und DSM 3909, produziert werden. Diese Enzyme können mit dem in WO 88/02775 offenbarten Verfahren hergestellt werden. Die fraglichen 5 Candida-Stämme können dabei unter aeroben Bedingungen in einem Nährstoffmedium kultiviert werden, das assimilierbare Kohlenstoff- und Stickstoffquellen sowie essentielle Mineralien, Spurenelemente etc. enthält, wobei das Medium gemäß etablierter Praxis zusammengesetzt ist. Nach Kultivierung können flüssige Enzymkonzentrate hergestellt werden, indem unlösliche Materialien, z.B. durch Filtration 10 oder Zentrifugation, entfernt werden, wonach die Kulturbrühe durch Eindampfen oder Umkehrosmose konzentriert werden kann. Feste Enzymzubereitungen können aus dem Konzentrat durch Ausfällung mit Salzen oder wasser-mischbaren Lösungsmitteln, z.B. Ethanol, oder durch Trocknung, wie etwa Sprühtröcknung, gemäß gut bekannten Verfahren hergestellt werden.

15

Zusätzliche Lipasen können aus den folgenden Stämmen erhalten werden, die ohne Beschränkung vom Centraalbureau voor Schimmelculturen (CBS), von der American Type Culture Collection (ATCC), von der Agricultural Research Culture Collection (NRRL) und vom Institute of Fermentation, Osaka (IFO) öffentlich zugänglich sind, 20 mit den folgenden Hinterlegungsnummern: Candida antarctica, CBS 5955, ATCC 34888, NRRL Y-8295, CBS 6678, ATCC 28323, CBS 6821 und NRRL Y-7954; Candida tsukubaensis, CBS 6389, ATCC 24555 und NRRL Y-7795; Candida auriculariae, CBS 6379, ATTC 24121 und IFO 1580; Candida humicola, CBS 571, ATCC 14438, IFO 0760, CBS 2041, ATTC 9949, NRRL Y-1266, IFO 0753 und IFO 25 1527; und Candida foliorum, CBS 5234 und ATCC 18820.

30

Es ist bekannt, Lipase durch rekombinante DNA-Techniken herzustellen, vgl. z.B. EP-A-0 238 023. Rekombinante Lipasen können auch für den vorliegenden Zweck eingesetzt werden.

Wenn es im Verfahren der Erfindung eingesetzt wird, kann das Enzym in einem löslichen Zustand vorliegen. Es ist jedoch bevorzugt, das Enzym zu immobilisieren, um die Gewinnung der Peroxycarbonsäuren, die mit dem vorliegenden Verfahren hergestellt werden, zu erleichtern. Immobilisierungsverfahren sind gut bekannt und schließen Vernetzung von Zellhomogenaten, kovalente Kopplung an unlösliche organische oder anorganische Träger, Einschluß in Gele und Adsorption an Ionenaustauschharze oder andere adsorbierende Materialien ein. Aufbringen auf einen teilchenförmigen Träger kann ebenfalls eingesetzt werden (z.B. A.R. Macrae und R.C. Hammond, Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, 3, 1985, S. 193). Geeignete Trägermaterialien für das immobilisierte Enzym sind z.B. Kunststoffe (z.B. Polypropylen, Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polyurethan, Latex, Nylon, Teflon, Dacron, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol oder jedes geeignete Copolymer derselben), Polysaccharide (z.B. Agarose oder Dextran). Ionenaustauscherharze (sowohl Kationen- als auch Anionen-Austauschharze), Siliciumpolymere (z.B. Siloxan) oder Silikate (z.B. Glas).

Es ist bevorzugt, das Enzym auf einem Ionenaustauschharz zu immobilisieren, indem das Enzym an das Harz adsorbiert wird oder indem es mit Hilfe von Glutaraldehyd oder einem anderen Vernetzungsmittel in einer per se bekannten Art und Weise mit dem Harz vernetzt wird. Ein besonders bevorzugtes Harz ist ein schwachbasisches Anionen-Austauschharz, das ein Harz vom Polystyrol-, Acryl- oder Phenol-Formaldehyd-Typ sein kann. Beispiele kommerziell verfügbarer Harze vom Polyacryl-Typ sind Lewatit® E 1999/85 (eingetragene Marke von Bayer, Bundesrepublik Deutschland) und Duolite® ES-568 (eingetragene Marke von Rohm & Haas, Bundesrepublik Deutschland). Immobilisierung von Enzymen an diesen Harztyp kann gemäß EP-A-0 140 542 durchgeführt werden. Immobilisierung an Harze vom Phenyl-Formaldehyd-Typ kann gemäß DK 85/878 durchgeführt werden. Ein Beispiel eines kommerziell verfügbaren Harzes vom Acryl-Typ ist Lewatit® E 2001/85 (eingetragene Marke von Bayer, Bundesrepublik Deutschland).

Ein anderes geeignetes Material zur Immobilisierung von Enzymen ist ein anorganischer Träger, wie etwa ein Silikat. Das Enzym kann an den Träger durch Adsorption oder durch kovalente Kopplung gebunden werden.

5 Auch Mischungen von Enzymen können Verwendung finden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bei Temperaturen von 10 bis 110°C, bevorzugt 20 bis 90°C, besonders bevorzugt 40 bis 60°C durchgeführt.

10 Das als Oxidationsmittel verwendete Wasserstoffperoxid wird üblicherweise in Form einer 10 bis 70 %-igen, bevorzugt in Form einer 20 bis 40 %-igen wäßrigen Lösung eingesetzt, so daß 1 bis 100 mol, bevorzugt 1,1 bis 10 mol und insbesondere 1,2 bis 2 mol Wasserstoffperoxid pro Oxidationsäquivalent der organischen Verbindung vorliegen. Die Dosierung kann dabei entweder diskontinuierlich in Form einer einmaligen Zugabe erfolgen oder in mehreren Portionen oder aber auch kontinuierlich mit einer bestimmten gewünschten Geschwindigkeit. Alternativ ist es möglich, eine Vorstufe von Wasserstoffperoxid einzusetzen, die unter den Reaktionsbedingungen in situ Wasserstoffperoxid freisetzt, z.B. Percarbonate oder Perborate jeweils in Form ihrer Alkali- oder Erdalkalimetallsalze.

20

Ein wesentliches Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß das im erfindungsgemäßen Verfahren entstehende und/oder dem Reaktionssystem zugeführte Wasser aus dem Reaktionssystem entfernt wird. Diese Wasseraabtrennung kann zum einen direkt im Reaktor während der Umsetzung erfolgen, d.h. durch Verdampfung, gegebenenfalls durch Pervaporation oder Dampf-Pervaporation. Bevorzugt wird eine einfache Destillation durchgeführt. Alternativ dazu kann ein Teilstrom des flüssigen Reaktionsgemisches, das mit dem Enzym im Kontakt steht, aus dem Reaktor entfernt werden und dann räumlich getrennt vom Enzym das Wasser außerhalb des Reaktors z.B. durch Verdampfung entfernt werden und der von Wasser befreite Strom der Reaktion wieder zugeführt zu werden. Es hat sich bewährt, das

Wasser soweit zu entfernen, daß der Wasseranteil im Reaktionsgemisch bei 0,001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 3 Gew.-% und insbesondere 0,1 bis 2 Gew.-% liegt.

Erfolgt die Wasserabtrennung aus der Reaktionsmischung räumlich getrennt vom
5 Enzym, so werden bei der Wasserabtrennung Temperaturen im Bereich von 50 bis 200°C, bevorzugt 80 bis 160°C eingestellt.

Die Wasserabtrennung erfolgt bei einem Druck im Bereich von 0,001 bis 10 bar, bevorzugt 0,01 bis 1 bar.

10

Im erfindungsgemäßen Verfahren dient der Carbonsäureester im allgemeinen gleichzeitig als Lösungsmittel. Es hat sich aber auch bewährt, zusätzlich ein oder mehrere inerte organische Lösungsmittel zu benutzen. Einige bevorzugte organische Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan, Heptan, Benzol, Toluol, die isomeren Xyole und deren Mischungen, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Hexachlorethan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dioxan und Tetrahydrofuran. Die Verwendung eines solchen Lösungsmittels ist besonders dann vorteilhaft, wenn es mit dem zu entfernenden Wasser ein Azeotrop bildet und so die Abtrennung des Wassers vereinfacht. Besonders bevorzugt ist die Verwendung solcher Lösungsmittel, die mit Wasser ein Heteroazeotrop bilden, damit die einfache Rückführung des Lösungsmittels gewährleistet ist. Alternativ zur Zugabe organischer Lösungsmittel kann auch die zu oxidierende Verbindung gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

20

25

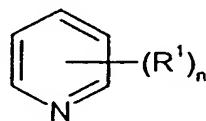
Die Reaktionszeiten liegen üblicherweise bei 0,5 bis 24 Stunden, bevorzugt bei 2 bis 12 Stunden und besonders bevorzugt bei 4 bis 8 Stunden. Die Wasserabtrennung kann während der gesamten Reaktionszeit oder in bestimmten Zeitabschnitten erfolgen.

30

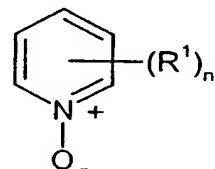
Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders geeignet, um Pyridine zu Pyridin-N-oxiden, Olefine zu Oxiranen, Hydrosulfide zu Disulfiden, Sulfide zu Sulfoxiden und

Sulfonen und Ketone zu Estern zu oxidieren. Besonders bevorzugt werden Pyridine und Olefine oxidiert, ganz besonders bevorzugt Pyridine in die entsprechenden N-Oxide überführt.

- 5 Im erfundungsgemäßen Verfahren können Pyridine der Formel Ia zu Pyridin-N-oxiden der Formel Ib oxidiert werden.



Ia



Ib

wobei

10

- n eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist,

15

R¹ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, OH, C₁-C₁₀-Alkoxy, C(=O)-C₁-C₁₀-Alkyl, C(=O)-O-C₁-C₁₀-Alkyl, CN, NO₂, F, Cl, Br, C(=O)N(R')₂, wobei R' gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen C₁-C₁₀-Alkylrest stehen, NH-C(=O)R', wobei R' die zuvor genannte Bedeutung hat, bedeuten, oder aber jeweils zwei benachbarte Substituenten R¹ gemeinsam einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkylidenrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkylidenreste ein- oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

20

Bevorzugt werden Pyridine der Formel Ia eingesetzt, bei denen

25

- n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und unabhängig davon

R¹ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, OH, C₁-C₆-Alkoxy, C(=O)-C₁-C₆-Alkyl, C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, CN, NO₂, F, Cl, Br, C(=O)N(R')₂, wobei R' gleich oder verschieden sind und für Wasser-

stoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest stehen, NH-C(=O)R', wobei R' die zuvor genannte Bedeutung hat, bedeuten, oder aber jeweils zwei benachbarte Substituenten R¹ gemeinsam einen C₃-C₁₀-Alkylen- oder C₃-C₁₀-Alkylidenrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkylidenreste ein- oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

5

Besonders bevorzugt werden Pyridine der Formel Ia eingesetzt, bei denen

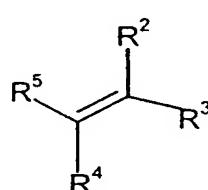
n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und unabhängig davon

10

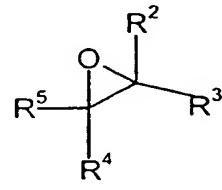
R¹ gleich oder verschieden sind und für CH₃, NO₂ oder Cl stehen oder zwei benachbarte Substituenten R¹ unter Einschluß der beiden Kohlenstoff-Atome des Pyridin-Ringes einen ankondensierten Phenyl- oder Naphthylrest bilden.

15

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es ferner, Olefine der Formel IIa zu Oxiranen der Formel IIb zu oxidieren,



IIa



IIb

wobei

20

R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, OH, C₁-C₁₀-Alkoxy, C(=O)-C₁-C₁₀-Alkyl, C(=O)-O-C₁-C₁₀-Alkyl, CN, NO₂, F, Cl, Br, C(=O)N(R')₂, wobei R' gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen C₁-C₁₀-Alkylrest stehen, NH-C(=O)R', wobei R' die zuvor genannte Bedeutung hat, bedeuten, oder aber jeweils zwei benachbarte Reste aus der Gruppe von R²⁻⁵ gemeinsam einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkylidenrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkylidenreste ein oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

25

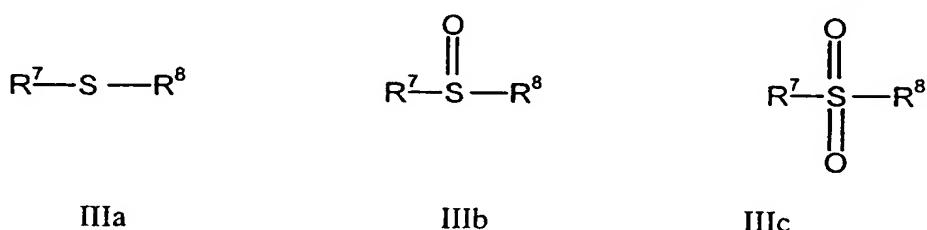
Bevorzugt werden Olefine der Formel IIa eingesetzt, bei denen

R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl,
 5 Phenyl, OH, C₁-C₆-Alkoxy, C(=O)-C₁-C_n-Alkyl, C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, CN,
 NO₂, F, Cl, Br, C(=O)N(R')₂, wobei R' gleich oder verschieden sind und für
 Wasserstoff oder einen C₁-C₆-Alkylrest stehen, NH-C(=O)R', wobei R' die
 zuvor genannte Bedeutung hat, bedeuten, oder aber jeweils zwei benachbarte
 10 Reste aus der Gruppe von R²⁻⁵ gemeinsam einen C₃-C₁₀-Alkylen- oder C₃-
 C₁₀-Alkylidenrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkylidenreste ein oder
 mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

Besonders bevorzugt werden Olefine der Formel IIa eingesetzt, bei denen

15 R², R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander CH₃, NO₂ oder Cl bedeuten oder jeweils
 zwei benachbarte Reste aus der Gruppe von R²⁻⁵ unter Einschluß der beiden
 Olefin-Kohlenstoff-Atome einen Phenyl- oder Naphthylrest bilden.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist ferner die Oxidation von Sulfiden der
 20 Formel IIIa zu Sulfoxiden der Formel IIIb und zu Sulfonen der Formel IIIc möglich,



wobei

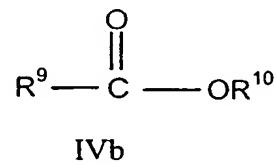
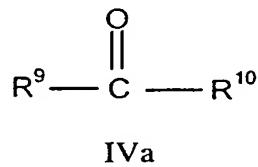
25 R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder
 C₆-C₁₂-Aryl bedeuten oder aber beide Substituenten R⁷ und R⁸ gemeinsam
 einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkylidenrest bilden, wobei diese
 Alkylen- und Alkylidenreste ein oder mehrfach durch O, COO oder CO
 unterbrochen sein können.

Bevorzugt werden Sulfide der Formel IIIa eingesetzt, bei denen

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

5 Phenyl bedeuten oder aber beide Substituenten R^7 und R^8 gemeinsam einen C₄-C₁₀-Alkylen- oder C₄-C₁₀-Alkyldienrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkyldienreste ein oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

10 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es ferner, Ketone der Formel IVa zu Estern der Formel IVb zu oxidieren,



wobei

15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₆-C₁₂-Aryl bedeuten oder aber beide Substituenten R^9 und R^{10} gemeinsam einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkyldienrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkyldienreste ein oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

20

Bevorzugt werden Ketone der Formel IVa eingesetzt, bei denen

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, oder

25 Phenyl bedeuten oder aber beide Substituenten R^9 und R^{10} gemeinsam einen C₃-C₁₀-Alkylen- oder C₃-C₁₀-Alkyldienrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkyldienreste ein oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

Das molare Verhältnis zwischen der zu oxidierenden organischen Verbindung und dem Carbonsäureester bzw. der Carbonsäure beträgt im erfundungsgemäßen Verfahren 0,1:1 bis 1000:1, bevorzugt 0,5:1 bis 500:1.

5 Als Reaktoren für das erfundungsgemäße Verfahren sind alle Reaktoren für die Umsetzung flüssiger Reaktionsmischungen geeignet, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind. Im bevorzugten Fall der Verwendung von auf Trägern immobilisierten Enzymen werden die Katalysatorpartikel in der Flüssigkeit schwimmend eingesetzt oder können als feste stationäre Katalysatorschüttungen vom Reaktionsgemisch durchströmt werden.

10 Als Reaktoren sind z.B. Rührkessel geeignet, bevorzugt solche mit Kolonne und Wasserabscheider, ferner Blasensäulen, Schlaufenreaktoren mit oder ohne stationäre Katalysatorschüttung, Rohrreaktoren und Rohrbündelreaktoren mit stationärer Katalysatorschüttung.

15 Das erfundungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß die Oxidation eines breiten Spektrums organischer Verbindungen unter Verwendung nur geringer Überschüsse an Wasserstoffperoxid und geringer Mengen an Enzym-Katalysator möglich ist. Hervorzuheben sind ferner die milden Reaktionsbedingungen, die kurzen Reaktionszeiten und die hohen erzielbaren Umsätze.

Beispiele**Beschreibung des Versuchsaufbaus**

- 5 Alle Reaktionen werden in einem 500 ml Dreihalskolben durchgeführt, der mit einem Wasserabscheider, einem Rührer mit Magnetkupplung und einem Tropftrichter ausgestattet ist. Über den Kühler des Wasserabscheidens wird eine Vakuumpumpe angeschlossen.
- 10 Alle Versuche werden gaschromatographisch oder über HPLC hinsichtlich des Umsatzes und der Selektivität mit gegen Reinsubstanzen der Ausgangs- und Endprodukte kalibrierten Methoden ausgewertet.

Beispiel 1a

15

Oxidation von Lutidin zu Lutidin-N-oxid

26,8 g Lutidin und 1 g Novozym 435[®] (eingetragene Marke der Firma Novo Nordisk) werden in der oben beschriebenen Versuchsapparatur zusammen mit 400 ml Butylacetat vorgelegt. Unter Rühren bei 45°C und verminderter Druck von 40 mbar lässt man 30 g Wasserstoffperoxid in Form einer 35 %-igen wäßrigen Lösung innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Anschließend wird 4 Stunden bei 45°C nachgerührt. Während der gesamten Zeit wird das bei der Reaktion freiwerdende und in die Reaktion eingetragene Wasser kontinuierlich über den Wasserabscheider abgetrennt. Lutidin wird mit einem Umsatz von 100 % und einer Selektivität von 96 % zu Lutidin-N-oxid umgesetzt.

Beispiel 1b**(Vergleichsbeispiel zu Beispiel 1a ohne Wasserabtrennung)**

5 26,8 g Lutidin und 2,6 g Novozym 435[®] werden in der oben beschriebenen Ver-
suchsapparatur zusammen mit 400 ml Butylacetat vorgelegt. Unter Rühren bei 45°C
läßt man 34 g Wasserstoffperoxid in Form einer 35 %-igen wäßrigen Lösung
innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Anschließend wird 4 Stunden bei 45°C nach-
gerührt. Lutidin wird mit einem Umsatz von 62 % und einer Selektivität von 95 % zu
10 Lutidin-N-oxid umgesetzt.

Trotz 2,6-facher Katalysatormenge wird, relativ zum Beispiel 1a, welches unter
erfindungsgemäßen Bedingungen durchgeführt wird, in der gleichen Reaktionszeit
nur ein sehr viel geringerer Umsatz erzielt.

15

Beispiel 2**Oxidation von 4-Cyanpyridin zu 4-Cyanpyridin-N-oxid**

20 26,0 g 4-Cyanpyridin und 1 g Novozym 435[®] werden in der oben beschriebenen Ver-
suchsapparatur zusammen mit 400 ml Butylacetat vorgelegt. Unter Rühren bei 45°C
und verminderter Druck von 40 mbar läßt man 30 g Wasserstoffperoxid in Form
einer 35 %-igen wäßrigen Lösung innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Anschließend
wird 3 Stunden bei 45°C nachgerührt. Während der gesamten Zeit wird das bei der
Reaktion freiwerdende und das in die Reaktion eingetragene Wasser kontinuierlich
25 über den Wasserabscheider abgetrennt. 4-Cyanpyridin wird mit einem Umsatz von
67 % und einer Selektivität von 95 % zu 4-Cyanpyridin-N-oxid umgesetzt.

Beispiel 3**Oxidation von Cyclohexen zu Cyclohexenoxid**

5 20,6 g Cyclohexen und 1 g Novozym 435® werden in der oben beschriebenen Ver-
suchsapparatur zusammen mit 400 ml Butylacetat vorgelegt. Unter Rühren bei 45°C
und verminderem Druck von 70 mbar lässt man 30 g Wasserstoffperoxid in Form
einer 35 %-igen wäßrigen Lösung innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Anschließend
wird 3 Stunden bei 48°C nachgerührt. Während der gesamten Zeit wird das bei der
10 Reaktion freiwerdende und das in die Reaktion eingetragene Wasser kontinuierlich
über den Wasserabscheider abgetrennt. Cyclohexen wird mit einem Umsatz von
100 % und einer Selektivität von 97 % zu Cyclohexenoxid umgesetzt.

Beispiel 4

15

Oxidation von Styrol zu Styroloxid

20,3 g Styrol und 1 g Novozym 435® werden in der oben beschriebenen Ver-
suchsapparatur zusammen mit 400 ml Butylacetat vorgelegt. Unter Rühren bei 45°C
und verminderem Druck von 40 mbar lässt man 30 g Wasserstoffperoxid in Form
einer 35 %-igen wäßrigen Lösung innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Anschließend
wird 3 Stunden bei 45°C nachgerührt. Während der gesamten Zeit wird das bei der
25 Reaktion freiwerdende und das in die Reaktion eingetragene Wasser kontinuierlich
über den Wasserabscheider abgetrennt. Styrol wird mit einem Umsatz von 70 % und
einer Selektivität vom 99 % zu Styroloxid umgesetzt.

Beispiel 5**Oxidation von Cyclohexanon zu Caprolacton**

5 24,6 g Cyclohexanon und 1 g Novozym 435® werden in der oben beschriebenen Versuchsapparatur zusammen mit 400 ml Butylacetat vorgelegt. Unter Rühren bei 45°C und verminderter Druck von 40 mbar lässt man 30 g Wasserstoffperoxid in Form einer 35 %-igen wäßrigen Lösung innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Anschließend wird 4 Stunden bei 40°C nachgerührt. Während der gesamten Zeit wird das bei der Reaktion freiwerdende und das in die Reaktion eingetragene Wasser kontinuierlich über den Wasserabscheider abgetrennt. Cyclohexanon wird mit einem Umsatz von 10 45 % und einer Selektivität von 82 % zu Caprolacton umgesetzt.

Beispiel 6

15

Oxidation von Thioanisol zu Methylphenylsulfoxid

18,8 g Thioanisol und 1 g Novozym 435® werden in der oben beschriebenen Versuchsapparatur zusammen mit 400 ml Butylacetat vorgelegt. Unter Rühren bei 45°C 20 und verminderter Druck von 40 mbar lässt man 18,5 g Wasserstoffperoxid in Form einer 35 %-igen wäßrigen Lösung innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Anschließend wird 4 Stunden bei 40°C nachgerührt. Während der gesamten Zeit wird das bei der Reaktion freiwerdende und das in die Reaktion eingetragene Wasser kontinuierlich über den Wasserabscheider abgetrennt. Thioanisol wird mit einem Umsatz von 25 93 % und einer Selektivität von 93 % zu Methylphenylsulfoxid umgesetzt.

Patentansprüche:

1. Versfahren zur Oxidation von organischen Verbindungen mit Peroxycarbon-säuren, die in situ in Gegenwart von Enzymen durch Umsetzung von Wasser-stossperoxid mit gesättigten aliphatischen Carbonsäureestern und/oder Mi-schungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole erzeugt wer-den, dadurch gekennzeichnet, daß die gesättigten aliphatischen Carbonsäuren geradkettig oder verzweigt sind und 1 bis 4 C-Atome aufweisen und die Alkohole die Formel

10 R-OH

besitzen, wobei

R für einen geradkettigen oder verzweigten C₃-C₁₈-Alkylrest steht, der gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste OR' substituiert ist, wobei R' unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen C₂-C₄-Acylrest bedeuten, und dessen C₃-C₁₈-Alkylkette gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen ist, und

daß das bei der Umsetzung entstehende und/oder zugeführte Wasser ganz oder teilweise entfernt wird.

- 20
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß gesättigte aliphatische Carbonsäureester und/oder Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole eingesetzt werden, bei denen die Carbonsäuren 2 oder 3 C-Atome aufweisen.
- 25
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß gesättigte aliphatische Carbonsäureester und/oder Mischungen der korrespondierenden Carbonsäuren und Alkohole eingesetzt werden, bei denen

R für einen geradkettigen oder verzweigten C₄-C₈-Alkylrest, einen Monohydroxy-substituierten C₃-C₆-Alkylrest, insbesondere einen ω -Hydroxy-C₃-C₆-Alkylrest, oder einen C₃-C₆-Alkylrest steht, der durch zwei Hydroxy- oder O-(C₂-C₄)-Acylreste substituiert ist.

5

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Butylacetat und/oder Essigsäure-Butanol-Mischungen eingesetzt werden.

10

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Enzyme Hydrolasen, bevorzugt Esterasen, Lipasen oder Proteasen eingesetzt werden.

15

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Enzym Candida antarctica eingesetzt wird.

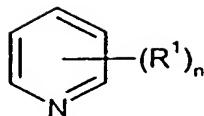
20

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das bei der Umsetzung entstehende und/oder dem Reaktionssystem zugeführte Wasser aus dem Reaktionssystem entfernt wird, so daß der Wassergehalt des Reaktionssystems bei 0,001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 3 Gew.-% und insbesondere 0,1 bis 2 Gew.-% liegt.

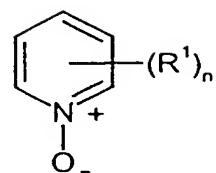
25

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Pyridine zu Pyridin-N-oxiden, Olefine zu Oxiranen, Sulfide zu Sulfoxiden und Sulfonen oder Ketone zu Estern oxidiert werden.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Pyridine der Formel Ia zu Pyridin-N-oxiden der Formel Ib oxidiert werden,



Ia



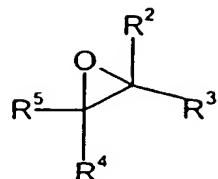
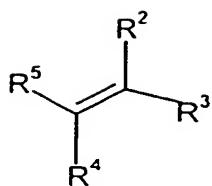
Ib

wobei

5 n eine ganze Zahl von 0 bis 5, bevorzugt 0 bis 3 und insbesondere 1 bis
3 ist,

10 R¹ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C₁-C₆-
Alkyl, insbesondere CH₃, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, bevorzugt C₃-C₆-Cyclo-
alkyl, C₆-C₁₂-Aryl, bevorzugt Phenyl, OH, C₁-C₁₀-Alkoxy, bevorzugt
C₁-C₆-Alkoxy, C(=O)-C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C(=O)-C₁-C₆-Alkyl,
C(=O)-O-C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, CN, NO₂,
F, Cl, Br, C(=O)N(R')₂, wobei R' gleich oder verschieden sind und für
Wasserstoff oder einen C₁-C₁₀-Alkylrest, bevorzugt C₁-C₆-Alkylrest,
15 stehen, NH-C(=O)R', wobei R' die zuvor genannte Bedeutung hat, be-
deuten, oder aber jeweils zwei benachbarte Substituenten R¹ gemein-
sam einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkylidenrest, bevorzugt
einen C₃-C₁₀-Alkylen- oder C₃-C₁₀-Alkylidenrest, bilden, wobei diese
Alkylen- und Alkylidenreste ein- oder mehrfach durch O, COO oder
20 CO unterbrochen sein können.

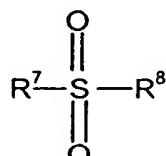
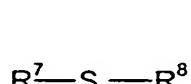
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Olefine der Formel
IIa zu Oxiranen der Formel IIb oxidiert werden,



wobei

5 R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander H, C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C₁-C₆-Alkyl C₃-C₁₀-Cycloalkyl, bevorzugt C₃-C₆-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, bevorzugt Phenyl, OH, C₁-C₁₀-Alkoxy, bevorzugt C₁-C₆-Alkoxy, C(=O)-C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C(=O)-C₁-C₆-Alkyl, C(=O)-O-C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C(=O)-O-C₁-C₆-Alkyl, CN, NO₂, F, Cl, Br, 10 C(=O)N(R')₂, wobei R' gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder einen C₁-C₁₀-Alkylrest, bevorzugt C₁-C₆-Alkylrest, stehen, NH-C(=O)R', wobei R' die zuvor genannte Bedeutung hat, bedeuten, oder aber jeweils zwei benachbarte Reste aus der Gruppe von R²⁻⁵ gemeinsam einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkylidenrest, bevorzugt einen C₃-C₁₀-Alkylen- oder C₃-C₁₀-Alkylidenrest, bilden, wobei 15 diese Alkylen- und Alkylidenreste ein- oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Sulfide der Formel
20 IIIa zu Sulfoxiden der Formel IIIb und zu Sulfonen der Formel IIIc oxidiert werden,

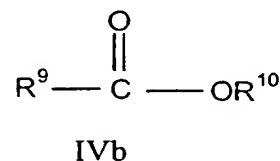
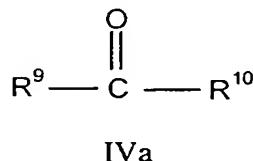


wobei

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, bevorzugt C₃-C₆-Cycloalkyl, oder C₆-C₁₂-Aryl, bevorzugt Phenyl, bedeuten oder aber beide Substituenten R⁷ und R⁸ gemeinsam einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkylidenrest, bevorzugt C₄-C₁₀-Alkylen- oder C₄-C₁₀-Alkylidenrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkylidenreste ein- oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

5

12. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Ketone der Formel IVa zu Estern der Formel IVb oxidiert werden,



wobei

15

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und H, C₁-C₁₀-Alkyl, bevorzugt C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, bevorzugt C₃-C₆-Cycloalkyl, oder C₆-C₁₂-Aryl, bevorzugt Phenyl, bedeuten oder aber beide Substituenten R⁹ und R¹⁰ gemeinsam einen C₂-C₂₀-Alkylen- oder C₂-C₂₀-Alkylidenrest, bevorzugt C₃-C₁₀-Alkylen- oder C₃-C₁₀-Alkylidenrest bilden, wobei diese Alkylen- und Alkylidenreste ein- oder mehrfach durch O, COO oder CO unterbrochen sein können.

20

◎

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte ional Application No

PCT/EP 00/05829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P7/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 91 04333 A (NOVONORDISK AS) 4 April 1991 (1991-04-04) cited in the application page 7, line 11 - line 13 ---	1-12
Y	DE 22 40 605 A (COLGATE PALMOLIVE CO) 8 March 1973 (1973-03-08) cited in the application page 4, line 5 - line 12; claims 2,4 ---	1-12 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 2000

Date of mailing of the international search report

13/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Smalt, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No.
PCT/EP 00/05829

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BJÖRKLING F ET AL: "LIPASE CATALYZED SYNTHESIS OF PEROXYCARBOXYLIC ACIDS AND LIPASE MEDIATED OXIDATIONS" TETRAHEDRON, vol. 48, no. 22, 1992, pages 4587-4592, XP002151566 ISSN: 0040-4020 cited in the application the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>DE 197 38 442 A (KLAAS;BUERGERLICHER NAME RUESCH MARK ; WARWEL SIEGFRIED PROF DR (D) 4 March 1999 (1999-03-04) cited in the application the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>EP 0 448 333 A (UBE INDUSTRIES) 25 September 1991 (1991-09-25) the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>US 4 424 391 A (WALRAEVENS RENE ET AL) 3 January 1984 (1984-01-03) the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>WO 99 14190 A (DAICEL CHEM ;TAKEMOTO ETSUO (JP); MATSUDA HIROKAZU (JP)) 25 March 1999 (1999-03-25) the whole document & EP 0 974 581 A (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES) 26 January 2000 (2000-01-26) the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>EP 0 268 456 A (CLOROX CO) 25 May 1988 (1988-05-25) cited in the application the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>EP 0 530 949 A (CLOROX CO) 10 March 1993 (1993-03-10) the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>US 4 492 701 A (ESANU ANDRE) 8 January 1985 (1985-01-08) column 1, line 24 - line 30</p> <p>-----</p>	8,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 00/05829

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9104333	A 04-04-1991	AT 98696 T AU 639494 B AU 6407490 A CA 2066746 A DE 69005309 D DE 69005309 T EP 0491782 A ES 2049045 T JP 5500605 T US 5541092 A		15-01-1994 29-07-1993 18-04-1991 13-03-1991 27-01-1994 05-05-1994 01-07-1992 01-04-1994 12-02-1993 30-07-1996
DE 2240605	A 08-03-1973	FR 2150242 A AU 4586172 A BE 787883 A CA 990230 A CH 576516 A ES 406080 A GB 1401312 A NL 7211523 A ZA 7205417 A ZM 13172 A		06-04-1973 28-02-1974 18-12-1972 01-06-1976 15-06-1976 16-01-1976 16-07-1975 27-02-1973 27-03-1974 22-04-1974
DE 19738442	A 04-03-1999	NONE		
EP 0448333	A 25-09-1991	AT 114303 T CA 2038487 A DE 69105226 D DE 69105226 T JP 2533980 B JP 4217952 A US 5206425 A		15-12-1994 21-09-1991 05-01-1995 20-07-1995 11-09-1996 07-08-1992 27-04-1993
US 4424391	A 03-01-1984	FR 2456096 A AT 5652 T DE 3065935 D EP 0019322 A JP 56018973 A		05-12-1980 15-01-1984 26-01-1984 26-11-1980 23-02-1981
WO 9914190	A 25-03-1999	EP 0974581 A		26-01-2000
EP 0268456	A 25-05-1988	US 5030240 A AT 71653 T AU 599436 B AU 8134087 A DE 3776089 A ES 2030075 T GR 3004391 T JP 63148988 A MX 166926 B TR 23330 A US 5108457 A		09-07-1991 15-02-1992 19-07-1990 26-05-1988 27-02-1992 16-10-1992 31-03-1993 21-06-1988 15-02-1993 08-11-1989 28-04-1992
EP 0530949	A 10-03-1993	US 5431843 A AT 127546 T AU 662004 B AU 2107292 A CA 2070759 A DE 69204606 D		11-07-1995 15-09-1995 17-08-1995 11-03-1993 05-03-1993 12-10-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05829

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0530949	A	DE	69204606 T	01-02-1996
		ES	2078660 T	16-12-1995
		JP	5239494 A	17-09-1993
		US	5486212 A	23-01-1996
US 4492701	A 08-01-1985	AR	230439 A	30-04-1984
		AT	383119 B	25-05-1987
		AT	382482 A	15-10-1986
		AU	554162 B	07-08-1986
		AU	8939982 A	21-04-1983
		BE	894517 A	17-01-1983
		CA	1198434 A	24-12-1985
		CH	654834 A	14-03-1986
		DE	3238305 A	28-04-1983
		DK	458082 A, B,	17-04-1983
		EG	16015 A	30-12-1986
		ES	516534 D	01-12-1983
		ES	8401478 A	01-03-1984
		FI	823445 A, B,	17-04-1983
		FR	2514764 A	22-04-1983
		FR	2514645 A	22-04-1983
		GB	2107708 A, B	05-05-1983
		GR	77344 A	11-09-1984
		HK	22585 A	29-03-1985
		HU	189185 B	30-06-1986
		IE	54028 B	24-05-1989
		IL	66894 A	31-12-1985
		IN	158958 A	28-02-1987
		IT	1152718 B	07-01-1987
		JP	1383851 C	09-06-1987
		JP	58131971 A	06-08-1983
		JP	61048831 B	25-10-1986
		KR	8601468 B	26-09-1986
		LU	84403 A	13-06-1983
		MX	7057 E	08-04-1987
		MY	12486 A	31-12-1986
		NL	8203991 A	16-05-1983
		NO	823440 A, B,	18-04-1983
		NZ	202102 A	09-11-1984
		OA	7230 A	30-04-1984
		PL	238643 A	20-06-1983
		PT	75663 A, B	01-11-1982
		SE	461276 B	29-01-1990
		SE	8205837 A	14-10-1982
		SG	91584 G	14-06-1985
		ZA	8207137 A	31-08-1983

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/05829

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12P7/40

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C12P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 04333 A (NOVONORDISK AS) 4. April 1991 (1991-04-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 11 – Zeile 13 ---	1-12
Y	DE 22 40 605 A (COLGATE PALMOLIVE CO) 8. März 1973 (1973-03-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 5 – Zeile 12; Ansprüche 2,4 ---	1-12 -/--

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31. Oktober 2000

13/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smalt, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int'l. Jonales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05829

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BJÖRKLING F ET AL: "LIPASE CATALYZED SYNTHESIS OF PEROXYCARBOXYLIC ACIDS AND LIPASE MEDIATED OXIDATIONS" TETRAHEDRON, Bd. 48, Nr. 22, 1992, Seiten 4587-4592, XP002151566 ISSN: 0040-4020 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	DE 197 38 442 A (KLAAS;BUERGERLICHER NAME RUESCH MARK ; WARWEL SIEGFRIED PROF DR (D) 4. März 1999 (1999-03-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	EP 0 448 333 A (UBE INDUSTRIES) 25. September 1991 (1991-09-25) das ganze Dokument ---	
A	US 4 424 391 A (WALRAEVENS RENE ET AL) 3. Januar 1984 (1984-01-03) das ganze Dokument ---	
A	WO 99 14190 A (DAICEL CHEM ; TAKEMOTO ETSUO (JP); MATSUDA HIROKAZU (JP)) 25. März 1999 (1999-03-25) das ganze Dokument & EP 0 974 581 A (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES) 26. Januar 2000 (2000-01-26) das ganze Dokument ---	
A	EP 0 268 456 A (CLOROX CO) 25. Mai 1988 (1988-05-25) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	EP 0 530 949 A (CLOROX CO) 10. März 1993 (1993-03-10) das ganze Dokument ---	
A	US 4 492 701 A (ESANU ANDRE) 8. Januar 1985 (1985-01-08) Spalte 1, Zeile 24 - Zeile 30 -----	8,9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05829

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9104333	A	04-04-1991	AT 98696 T AU 639494 B AU 6407490 A CA 2066746 A DE 69005309 D DE 69005309 T EP 0491782 A ES 2049045 T JP 5500605 T US 5541092 A		15-01-1994 29-07-1993 18-04-1991 13-03-1991 27-01-1994 05-05-1994 01-07-1992 01-04-1994 12-02-1993 30-07-1996
DE 2240605	A	08-03-1973	FR 2150242 A AU 4586172 A BE 787883 A CA 990230 A CH 576516 A ES 406080 A GB 1401312 A NL 7211523 A ZA 7205417 A ZM 13172 A		06-04-1973 28-02-1974 18-12-1972 01-06-1976 15-06-1976 16-01-1976 16-07-1975 27-02-1973 27-03-1974 22-04-1974
DE 19738442	A	04-03-1999	KEINE		
EP 0448333	A	25-09-1991	AT 114303 T CA 2038487 A DE 69105226 D DE 69105226 T JP 2533980 B JP 4217952 A US 5206425 A		15-12-1994 21-09-1991 05-01-1995 20-07-1995 11-09-1996 07-08-1992 27-04-1993
US 4424391	A	03-01-1984	FR 2456096 A AT 5652 T DE 3065935 D EP 0019322 A JP 56018973 A		05-12-1980 15-01-1984 26-01-1984 26-11-1980 23-02-1981
WO 9914190	A	25-03-1999	EP 0974581 A		26-01-2000
EP 0268456	A	25-05-1988	US 5030240 A AT 71653 T AU 599436 B AU 8134087 A DE 3776089 A ES 2030075 T GR 3004391 T JP 63148988 A MX 166926 B TR 23330 A US 5108457 A		09-07-1991 15-02-1992 19-07-1990 26-05-1988 27-02-1992 16-10-1992 31-03-1993 21-06-1988 15-02-1993 08-11-1989 28-04-1992
EP 0530949	A	10-03-1993	US 5431843 A AT 127546 T AU 662004 B AU 2107292 A CA 2070759 A DE 69204606 D		11-07-1995 15-09-1995 17-08-1995 11-03-1993 05-03-1993 12-10-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05829

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0530949 A		DE 69204606 T ES 2078660 T JP 5239494 A US 5486212 A	01-02-1996 16-12-1995 17-09-1993 23-01-1996
US 4492701 A	08-01-1985	AR 230439 A AT 383119 B AT 382482 A AU 554162 B AU 8939982 A BE 894517 A CA 1198434 A CH 654834 A DE 3238305 A DK 458082 A,B, EG 16015 A ES 516534 D ES 8401478 A FI 823445 A,B, FR 2514764 A FR 2514645 A GB 2107708 A,B GR 77344 A HK 22585 A HU 189185 B IE 54028 B IL 66894 A IN 158958 A IT 1152718 B JP 1383851 C JP 58131971 A JP 61048831 B KR 8601468 B LU 84403 A MX 7057 E MY 12486 A NL 8203991 A NO 823440 A,B, NZ 202102 A OA 7230 A PL 238643 A PT 75663 A,B SE 461276 B SE 8205837 A SG 91584 G ZA 8207137 A	30-04-1984 25-05-1987 15-10-1986 07-08-1986 21-04-1983 17-01-1983 24-12-1985 14-03-1986 28-04-1983 17-04-1983 30-12-1986 01-12-1983 01-03-1984 17-04-1983 22-04-1983 22-04-1983 05-05-1983 11-09-1984 29-03-1985 30-06-1986 24-05-1989 31-12-1985 28-02-1987 07-01-1987 09-06-1987 06-08-1983 25-10-1986 26-09-1986 13-06-1983 08-04-1987 31-12-1986 16-05-1983 18-04-1983 09-11-1984 30-04-1984 20-06-1983 01-11-1982 29-01-1990 14-10-1982 14-06-1985 31-08-1983